

Muligheder for gentagen anvendelse af antigen tests til reduktion af smitte på skoler og arbejdspladser

Andreasen, Viggo; Berrig, Christian; Ørskov, Søren; Pedersen, Rasmus Kristoffer; Krogfelt, Karen Angeliki; Simonsen, Lone; Eilersen, Andreas ; Frost Nielsen, Bjarke ; Sneppen, Kim ; Stabell Benn, Christine

Publication date:
2021

Document Version
Andet version

Citation for published version (APA):

Andreasen, V., Berrig, C., Ørskov, S., Pedersen, R. K., Krogfelt, K. A., Simonsen, L., Eilersen, A., Frost Nielsen, B., Sneppen, K., & Stabell Benn, C. (2021). *Muligheder for gentagen anvendelse af antigen tests til reduktion af smitte på skoler og arbejdspladser*. (1 udg.) Roskilde Universitet.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact rucforsk@kb.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Muligheder for gentagen anvendelse af antigen tests til reduktion af smitte på skoler og arbejdspladser

Viggo Andreasen, Christian Berrig, Søren Ørskov, Rasmus Kristoffer Pedersen, Karen Angeliki Krogfelt, Lone Simonsen

PandemiX Center, INM, Roskilde Universitet

Andreas Eilersen, Bjarke Frost Nielsen, Kim Sneppen

Niels Bohr Institutet, Københavns Universitet

Christine Stabell Benn

Danish Institute of Advanced Study, Syddansk Universitet

RESUMÉ

I denne rapport tager vi udgangspunkt i den epidemiologiske anvendelse af antigen tests og fokuserer på brug af sådanne tests i målrettet screenings-øjemed, f.eks. i skoler og på arbejdspladser. Vi undersøger effekten af sensitivitet, hyppighed af test samt deltagelsesgrad (compliance).

Vi har udarbejdet to matematiske modeller (en rent statistisk model samt en individbaseret model), som undersøger effekten af gentagen screening med antigen tests, herunder specielt balancen mellem testhyppighed, sensitivitet og deltagelsesgrad. Vores resultater fra de to modeller er samstemmende trods betydelig forskel i tilgang. Selv i et scenario med 50% sensitivitet finder vi, at 2 ugentlige screeninger vil reducere smitten på arbejdspladsen med mellem 36% (Model I) og 55% (Model II).

Derudover er vores resultater i overensstemmelse med Larremore et al. (2021), som i modsætning til os antager en direkte kobling mellem virusmængde, smitsomhed og testens sensitivitet. Dette betyder, at de forventer en 100% sensitivitet for individer, som smitter. Larremores model finder en smittereduktion på 80% ved 2 ugentlige screeninger med antigen tests, og at det er bedre end hvad man kan opnå med en høj-sensitiv test med 24 timers svarforsinkelse (70%). Der findes i litteraturen gode argumenter for koblingen mellem sensitivitet, virusmængde og smitsomhed. I den forstand er vores antagelser betydeligt mere konservative, og sandheden må forventes at ligge et sted imellem vores og Larremores resultater.

Vi konkluderer, at screening på arbejdspladser/skoler med antigen test har potentiale til at være effektivt til reduktion af sekundære smittetilfælde.

1. INDLEDNING

Formålet med denne rapport er at afdække mulighederne for at reducere smittespredningen ved systematisk og gentagen brug af antigen tests i en defineret gruppe, f.eks. en arbejdsplads eller en skoleklasse. Undersøgelsen koncentrerer sig om den direkte effekt på smittespredningen i arbejds-/skolesammenhæng, med andre ord: Hvor mange dage reduceres den smittedes ophold på skolen/arbejdspladsen som følge af screeningsprogrammet, og specifikt, hvor meget reduceres risikoen for sekundær smitte på skole/arbejdsplads? Den effekt på smittespredningen uden for skole/arbejdsplads, som opnås ved at identificere smittede, bliver ikke behandlet hvilket betyder at der vil forekomme yderligere reduktion i smitten. Vurderingen af disse indirekte effekter skal ske i en egentlig populations-model men nærværende arbejde kan bruges til at kvalificere, hvordan effekten af antigen tests kan integreres i SSI-modelgruppens model af den samlede smittespredning.

Traditionelt anses høj testfølsomhed som en vigtig egenskab for en god diagnostisk test. Dette er tilfældet, hvis fokus er på at identificere den enkelte smittede med stor præcision. Tænker man i stedet på, hvordan tests bedst kan bruges til at reducere smitten i en population, så er

testfølsomheden ikke den mest afgørende faktor. Mina et al. introducerede denne idé i efteråret - at hyppig screening med en mindre følsom test, som giver hurtigt svar, faktisk resulterer i bedre epidemikontrol end en mere følsom test med en længere svartid [1, 2]. Vi vil i denne rapport tale om antigen-tests, men konklusionerne kan direkte overføres til andre hurtigtests med tilsvarende sensitivitet.

I rapporten tager vi udgangspunkt i denne "epidemiologiske" anvendelse af tests og fokuserer på brug af tests i målrettet screenings-øjemed, f.eks. i skoler og på arbejdspladser. Ved screeningen testes altså en udvalgt gruppe af befolkningen, hvis fysiske tilstedeværelse er ønsket, og hvor det kan være svært at opretholde social distancering, og hvor introduktion af smitte kunne lede til udbrud. Ved åbning for aktivitet i sådan en gruppe vil man i udgangspunktet forvente et stigende smittetryk, hvis der ikke gribes ind. Testning udføres for at forhindre denne stigning i smittetryk og er ikke begrundet i, at det enkelte testede individ forventes at have været udsat for en konkret smittebegivenhed. Der findes naturligvis alternativer til en model med gentagne antigen-tests – fx hjemsendelse af hele klasser eller større grupper af medarbejdere ved konstatering af smitte. Det er uden for domænet af vores modeller samt denne rapport at vurdere alternative strategier. En fordel ved vores modeller er dog, at der er tilladt fysisk fremmøde for alle på nær dem, som tester positivt, og det er altså denne type strategi, rapporten evaluerer.

Enhver test for tilstedeværelse af virus i svælget - det være sig en antigen- eller PCR-test - kan kun påvise infektion, når der er virus (eller fragmenter af virus) til stede i svælget. De giver derfor et øjebliksbillede af den testedes smittestatus, som kan ændre sig i løbet af et eller få døgn. Screeningsundersøgelser i udvalgte grupper skal derfor gentages hyppigt, hvis de skal påvirke smittetrykket. Antigen-tests er velegnede til denne type rutinemæssig screening, fordi de tilbyder en hurtig og fleksibel måde at identificere smittede personer på i et tidligt tidspunkt i smitteforløbet. Antigen-tests kan udføres på stedet og giver et hurtigt svar, men er imidlertid mindre sensitive end PCR-tests. PCR-tests er meget sensitive, men logistisk udfordrende, da de i øjeblikket skal foretages på større fastlagte sites, hvor det kan tage op til 24 timer, før resultatet er tilgængeligt. Brug af antigen-tests skal ses som en balance mellem testhyppighed, hurtighed og tilgængelighed på den ene side og sensitivitet på den anden [1, 2].

2. PRINCIPPERNE BAG VORES MODELLERING AF DEN EPIDEMIOLOGISKE EFFEKT AF ANTIGENTESTS

I det følgende beskriver vi egne og andres matematiske modeller, der undersøger netop denne balance mellem testhyppighed, hurtighed og sensitivitet. Udgangspunktet for modellerne er en afgrænset gruppe af individer på en arbejdsplads eller skole, hvor aktiviteten er af en sådan karakter, at smitten spredes lettere end i det øvrige samfund.

Modellerne bygger på den antagelse, at de ansatte/eleverne bliver screenet med en test, der giver øjeblikkeligt svar men med en lavere sensitivitet end den normale PCR-test. Personer, der testes positiv, går i isolation med det samme og vender ikke tilbage til arbejdsstedet, før de holder op med at udgøre en smitterisiko. Der antages ikke andre tiltag (dvs. arbejdspladsen forbliver åben og tests udføres efter en fast plan/ved en fast rate). I modellerne antager vi yderligere, at der systematisk anvendes antigen tests til at screene alle personer i gruppen, og at screening udføres på de planlagte dage; vi opererer dog med forskellige grader af deltagelse i et screeningsprogram (compliance).

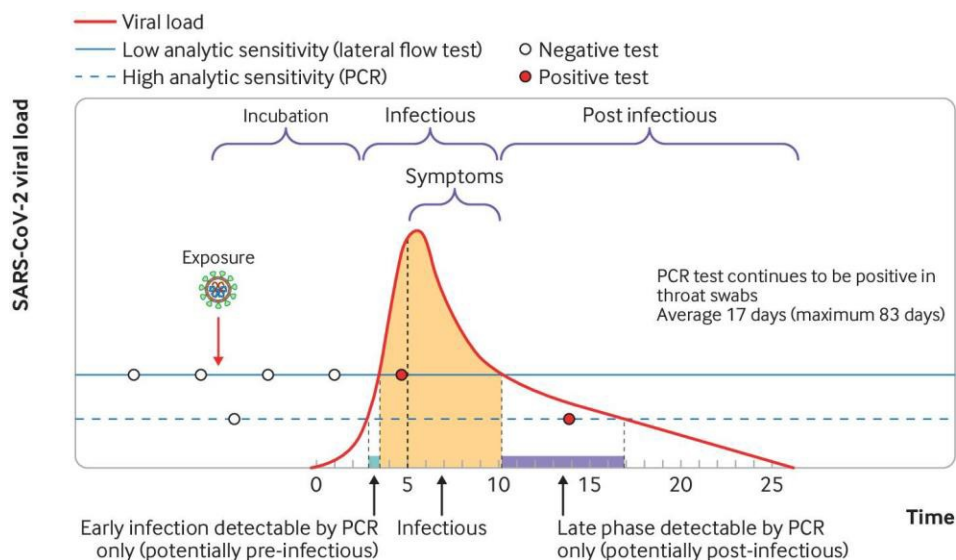
Resultatet af beregningen angiver, hvor meget mindre en smittet person vil nå at sprede smitten som følge af tidlig isolation, og dermed hvor meget mindre personer i denne gruppe bidrager til smittespredningen i den begrænsede kontekst (skole/arbejdsplads). Konkret udtrykkes resultatet i form af en reduktion i antallet af sekundære tilfælde per primært tilfælde på skolen/arbejdspladsen hvis der foretages systematisk test som anført i forhold til, hvis man ikke testede.

Vi analyserer betydningen af tre centrale størrelser, nemlig testhyppighed, testsensitivitet samt compliance.

Alle modeller har antagelser og tager udgangspunkt i eksisterende data. Derfor er det vigtigt at definere disse antagelser for hver model og angive manglede information der kan forbedre modellen. De data og antagelser, vi anvender i vores modeller er diskuteret i afsnit 3 og Tabel A1.

3. SENSITIVITET OG SPECIFICITET FOR ANTIGENTESTS

Vores forståelse af testsensitivitet tager udgangspunkt i sygdomsforløbet for en inficeret person (figur 1). Fra en person bliver smittet, til virus bliver målbart i svælget, går der ca. 2-3 dage. Hvis den smittede får symptomer, går der ca. 5 dage fra smittetidspunktet til infektionen bliver symptomatisk. Den smitsomme periode starter få dage før symptomdebut og varer ca. 6-7 dage. For personer, som udvikler symptomer, findes således en *præsymptomatisk* periode på ca. 2 dage, hvor personen smitter, men endnu ikke har erkendt sygdommen (se figur 1). Nedenstående figur viser et gennemsnitligt forløb og tager ikke højde for eventuelle forskelle mellem symptomatiske og asymptomatiske sygdomsforløb. Data er formentlig heller ikke helt repræsentative, da der er selektionsbias mod at teste folk med symptomer og særligt sværere symptomer. Asymptomatiske (ca. 25%) ser ud til at have hurtigere viral clearance og lavere smitsomhed end dem, der udvikler symptomer[3, 4]. Vi ser bort fra denne forskel og anvender nedenstående forløb for både symptomatiske og asymptomatiske (selvfølgelig på nær at asymptomatiske ikke har en symptomatisk periode). Yderligere størrelser vedrørende sygdomsforløbet er opsummeret i tabel A1.



Figur 1. Fra Crozier et al, baseret på meta-analyse af studier af "viral load dynamics and duration of viable virus" fra Cevik et al. Den blå stiplede linje viser et scenario hvor en test med høj sensitivitet benyttes sjældent, mens den blå fuld-optrukken linje viser et scenario hvor en test med lav sensitivitet benyttes ofte. En interaktiv version af denne figur er tilgængelig online på rasmuspedersen.com/InteractiveViralLoad

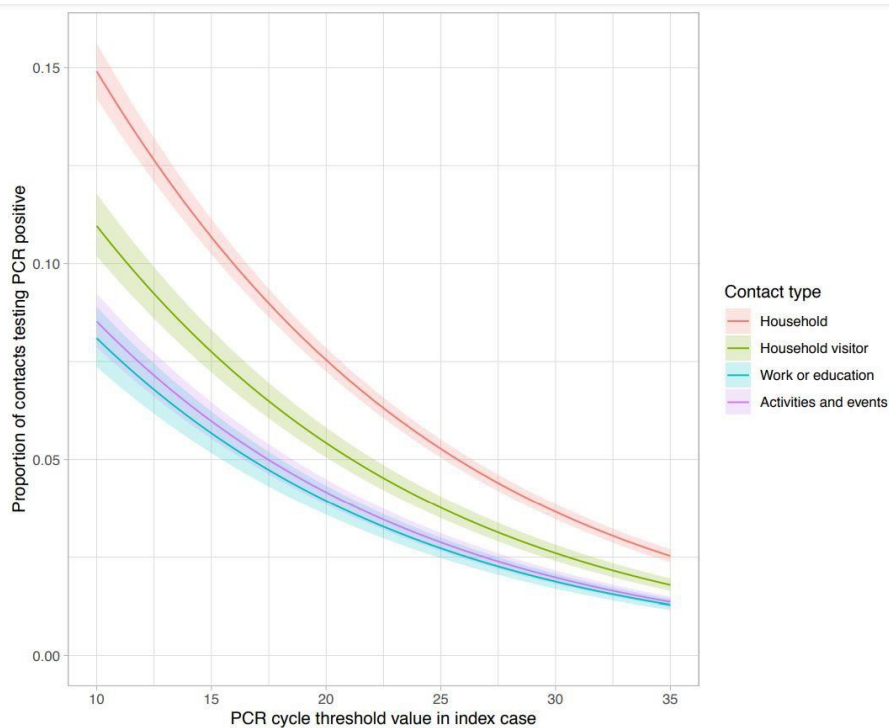
PCR-analysen er meget sensitiv og fanger stort set alle, som har virus-genmateriale i svælget, også selv om infektionen egentlig er klinisk overstået, og personen formentlig ikke er smitsom (svarende til det lille stykke på figuren).

Epidemiologisk set bør smittede opdages og isoleres før eller i den smitsomme periode, hvorfor sensitiviteten i den "blå" og "gule" periode er mest afgørende. Her ser antigen testen ud til at fungere bedre end ved første øjekast. Antigen testenes observerede lave sensitivitet ift. PCR-analysen stammer ikke mindst fra, at antigen testen i meget mindre grad er positiv i den "lilla", post-symptomatiske fase. I et hollandsk studie[5] var sensitiviteten blandt asymptomatiske 61-69% ift. PCR, men da man fulgte op på eventuelle symptomer og fokuserede alene på præsymptomatiske, var sensitiviteten 82-91%. Antigen testens sensitivitet var så lav som 25-29% i den lilla periode. Denne lave sensitivitet er fra et screeningsperspektiv ikke nogen ulempe, og man kan endda argumentere for, at det er en fordel, fordi man undgår at isolere personer, der ikke længere kan smitte.

De fleste studier af antigen testens validitet har ikke skelnet mellem præsymptomatiske og asymptomatiske/post-symptomatiske. Det betyder, at de systematisk har undervurderet antigen testens sensitivitet ift. den smitsomme periode. Baseret på det hollandske studie kunne sensitiviteten for præsymptomatiske i virkeligheden være 20 procentpoint højere end for en blandet gruppe af asymptomatiske.

Yderligere argumenter understøtter, at antigen testene er gode til at opfange de smitsomme personer. Flere studier har vist, at der er sammenhæng mellem hvor meget virus, man har i svælget og risikoen for at smitte. F.eks. viste et nyligt engelsk studie [6] med data fra mere end 200.000 personer, at Ct-værdien (antal nødvendige PCR-cykler før positivt signal opnås) hænger sammen med, hvor mange man smitter (figur 2), således at odds for at teste PCR-positiv som kontakt stiger med 7,5% for hver 1-enheds stigning i Ct-værdi for indeks-tilfældet. Et spansk studie baseret på 282 smittekluster viste, at odds for smitte forøgedes med 30% (95% CI=10-50%) per \log_{10} stigning i virusmængde [7], hvilket kan omregnes til en 8% stigning i odds for smitte pr. 1-enheds stigning i Ct-værdi. Et mindre studie[8], viser ligeledes, at virusmængde ved symptomdebut er større hos indekstilfælde end sekundært inficerede tydende på, at højere virusmængde øger sandsynligheden for sekundær smitte.

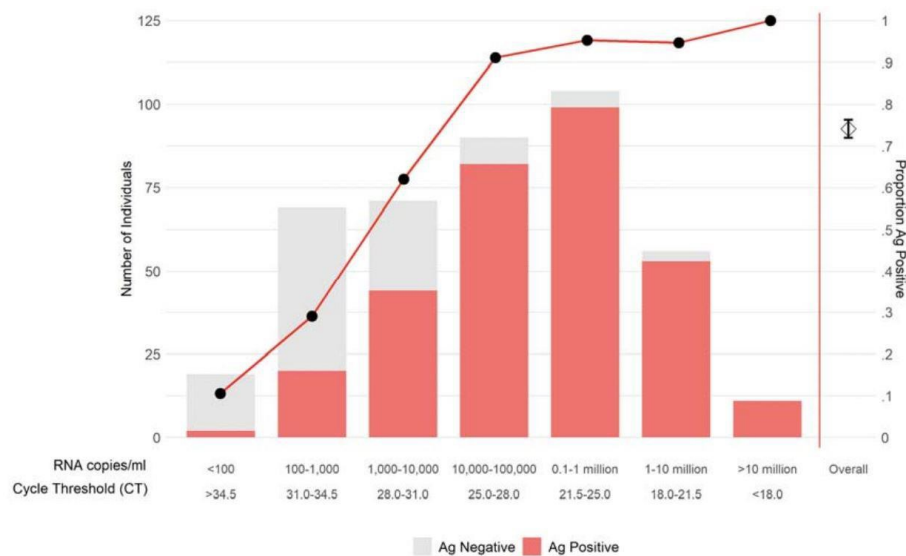
Det er desuden vist, at en lav Ct-værdi øger sandsynligheden for en positiv dyrkning og dermed sandsynligheden for tilstedeværelse af levende, smitsom virus[9]. Tilstedeværelse af levende virus i svælget er en biologisk forudsætning for smitsomhed. Der er således både epidemiologiske og biologiske argumenter, for at lave Ct-værdier hænger sammen med højere smitsomhed.



Figur 2: Modelleret sammenhæng mellem Ct-værdi hos indeks-tilfælde og den sekundære smitterate hos dennes kontakter [3]. Dette britiske studie benyttede nationale SARS-CoV-2 PCR- og kontaktopsporingsdata og undersøgte 303.192 kontakter til kendte smittede personer, heraf 18.291 PCR-positive, og fandt et justeret odds-ratio (aOR) på 0.93 (95% konfidensinterval: 0.92-0.93, $p < 0.001$) for at teste PCR-positiv, som kontakt, for hver 1-enheds stigning i Ct-værdi for indeks-tilfældet. Dette svarer til en tredobling af smitsomheden når Ct-værdien falder fra 35 til 20. Disse data danner grundlag for ovenstående figur, der forudsiger andelen af smittede kontakter baseret på en multivariat model, med justering for alder, diagnostisk metode og etnicitet.

Studier, der tager højde for disse sammenhænge, er mere lovende for sensitiviteten af antigen-tests hos asymptomatiske/præsymptomatiske.

Et omfattende engelsk valideringsstudie har vist, at antigen-tests fanger mellem 85-100% af de, der har Ct-værdier < 30 (se Figur 3) [10].



Figur 3. Sammenhæng mellem Ct-værdi og antigen test-sensitivitet blandt overvejende symptomatiske patienter i England [10]

Flere andre studier viser ligeledes, at antigen tests har højere sensitivitet hos personer med større virusmængde i svælget – og dermed formentlig større smitsomhed. I Tabel 1 herunder opsummeres resultater fra en række yderligere studier, der holder antigen tests op mod PCR med inddeling ud fra kriterier, der taler for smitsomhed. Se alle studier og præcise inddelinger i Tabel A2 i appendiks.

Tabel 1: Viser et udsnit af vigtige undergrupper, for hvem antigen testen har høj sensitivitet

Testet population	Sensitivitet	Referencer
Asymptomatiske med positiv dyrkning	79%	[11]
Verificeret præsymptomatiske ved follow-up	82% eller 91% Afhængig af tolkning af inkonklusive svar – medførende specificitet på hhv. 100% eller 99,5%.	[5]
Alle sensitiviteter opgivet for patientpopulationer med Ct<32 uden nedre grænse blandt de 14 referencer i tabel A2 i appendiks.	Estimerede sensitiviteter ligger alle mellem 80 og 100%. Laveste værdi er på 81,1% (Ct<30)[12] og højeste værdi på 100% (Ct<25 og Ct<25,1)[13, 14]	[12-18]

Et nyligt dansk head-to-head studie viste en sensitivitet på 70% blandt personer, som havde booket tid til en test i December 2020 [12]. I studiet skelnes mellem sensitiviteten (79%) blandt symptomatiske og sensitiviteten (49%) blandt asymptomatiske. Men de 49% og 70% vil på baggrund af ovenstående ræsonnementer være konservative, idet en del af de asymptomatiske personer reelt er personer med overstået infektion, som stadig tester positivt ved PCR, men som ikke er smitsomme. I vores model I anvendes sensitiviteten for asymptomatiske i det danske studie (~50%). Modellens resultater skal med andre ord opfattes som konservative vurderinger af effekten af gentagne antigen tests, og den tager *ikke* højde for den sammenhæng mellem smitsomhed og sensitivitet af antigen tests, vi finder underbygget af både epidemiologi og biologi. Som forbehold kan man omvendt anføre, at sensitiviteten af antigen tests som med andre tests kan tænkes at være lavere i rutinesammenhæng end i studiesammenhæng.

Specificiteten ser generelt ud til at være høj (>99%) i de fleste studier (se tabel A2 i appendiks). En nedre grænse for den gennemsnitlige specificitet af danske antigen tests ved rutinepraksis kan findes ved at se på data fra private aktører[19] fra perioder med lav prævalens af COVID-19. Antages så en prævalens på 0%, må alle positive svar være falske positive, hvorved den dårligst mulige specificitet kan estimeres. Den ser ud til at være mindst 99,8%. Anvendes data fra 5. februar med 35 positive ud af 22.985 testede (0,15%) fås en nedre grænse for specificiteten på 99,85% (99,79-99,89%).

I en screeningssammenhæng på en arbejdsplads eller i en skole, hvor der er strikse regler for hjemmeisolation ved symptomer, kan det ved overholdelse af reglerne forventes, at noget nær alle de testede er uden symptomer. I det tidligere omtalte hollandske studie[5] var alle deltagere uden symptomer på tidspunktet for testen, og af disse var ca. 20% præsymptomatiske. Der var dog tale om unge atleter, som måske kunne tænkes at have mindre tilbøjelighed til at udvikle symptomer. Andre studier tyder på, at ca. 50%[20, 21] af dem, som findes med PCR-tests og initielt klassificeres asymptomatiske, senere viser sig at udvikle symptomer. Ved et langvarigt,

hyppigt gentaget screeningsforløb findes folk tidligt, hvorfor denne andel forventes at stige mod maksimalt omkring 75%, da omtrent 25% forbliver asymptomatiske gennem hele infektionsforløbet. I vores model I har vi grundet usikkerhed om den præcise fordeling af asymptomatiske og præsymptomatiske valgt en grundantagelse om en fordeling på 50% af hver. I model I har vi samtidig valgt at antage, at alle symptomatiske selvisolerer på tidspunktet for symptomdebut.

4. MODELLER AF SMITTEREDUKTION PÅ ARBEJDSPLADSER/SKOLER

TIDLIGERE MODELSTUDIE - LARREMORE ET AL.

Larremore et al. (2021) analyserer effekten af rutinemæssig screening på risikoen for at et individ videregiver en SARS-CoV-2-infektion[2]. Dette baseres på en grundantagelse om, at en smittet persons biologiske smitsomhed samt sandsynligheden for, at en given test er positiv, begge afhænger af den virale belastning, se figur 1.

Sensitiviteten er implementeret som en tærskelværdi for virusmængde, over hvilken den givne test antages 100% sensitiv. To forskellige tests modelleres, med en tærskel på hhv. 10^5 og 10^3 RNA-kopier pr. mL, nogenlunde svarende til en antigen- og PCR-test, henholdsvis. Hvis virusmængden er lavere end tærskelværdien vil testen altid give et negativt svar. Dette betyder at begge tests finder individer med høj virusmængde. Da smitsomheden ydermere antages at være proportional med logaritmen til virusmængden, vil begge tests være effektive ifht. at opdage smitsomme individer.

I et modelleret scenario hvori en person jævnligt screenes og testresultater er tilgængelige straks efter prøveudtagelsen, vurderer Larremore at regelmæssig screening resulterer i en betydelig reduktion af personens samlede mulighed for at videregive smitte[2]. Ugentlig screening med en antigen test med lav sensitivitet findes at reducere smitsomheden med 62%. Ved screening hver 3. dag opnås en 80% reduktion ved øjeblikkeligt svar.

Ifølge Larremore et al. har det stor betydning at screeningsresultatet er tilgængeligt kort efter prøveudtagelse. For ugentlig screening med en mere sensitiv test falder effekten fra 50% reduktion af smitsomhed til blot 35% reduktion hvis testresultatet kommer efter 24 timer[2].

Yderligere kombinationer af testsensitivitet, interval mellem tests samt forsinkelse mellem prøveudtagelse og testresultat kan aflæses af figur A1.

Bergstrom et al. modellerede ligeledes mulige brug af hurtigtests[22]. Da deres metoder og resultater minder meget om vores model I, vil vi ikke gå nærmere ind i det her, men henvise til næste afsnit.

VORES MODELLER

Model I: Direkte sandsynlighedsregning

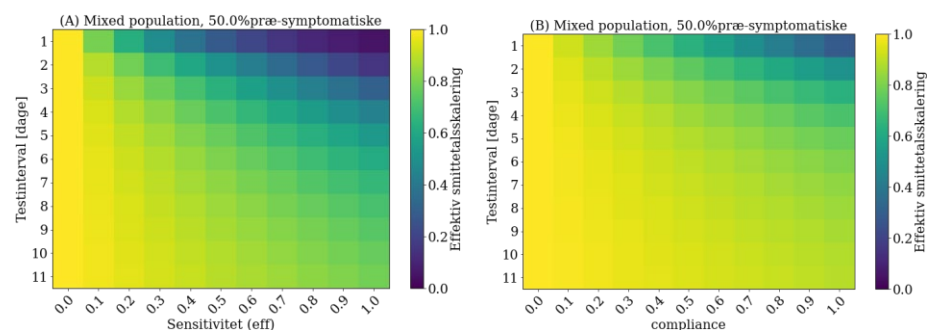
Ved Christian Berrig, PandemiX Center, RUC

Denne model beskriver, hvordan smitten fra et repræsentativt individ bliver reduceret når der foretages gentagne antigen tests. Som grundantagelse betragtes to typer af smittede individer: de (præ-)symptomatiske (50%) og de asymptomatiske (50%). De symptomatiske gennemgår en præsymptomatisk fase som varer 3 dage, hvor de ikke har symptomer, men kan smitte. Smitteperioden for både symptomatiske og asymptomatiske er 6,5 dage, og den samlede smitsomhed fordeler sig over dagene med (5%, 10%, 30%, 30%, 17,5%, 7,5%, 0%)[23]. Dog er smitsomheden for symptomatiske individer sat til 0 efter den præsymptomatiske periode, da disse individer vil gå i selvisolation og ikke længere kan smitte på arbejdspladsen. De dage, hvor individer har været eksponeret for smitte, men endnu ikke er begyndt at smitte selv, spiller ingen selvstændig rolle i denne betragtningsmåde. Outputtet af modellen er andelen af de sekundære tilfælde, som forhindres ved de systematiske tests.

Sensitivitet: Sensitiviteten af testen er den samme for både asymptomatiske og præsymptomatiske individer. I de to plots vises hvordan de gentagne test reducerer antallet af sekundære tilfælde ved forskellige sensitiviteter af testen hvis alle deltager i testene. Sensitiviteten er konstant gennem den smitsomme periode.

Test-compliance: Vi undersøgte også effekten af test-compliance, hvis kun en del af den relevante population testes. Sammenhængen mellem reduktionen af sekundære tilfælde og compliance er lineær.

Effekt af eksisterende test og isolation. I model I går vi ud fra at alle symptomatiske personer isolerer sig umiddelbart efter symptomdebut og at nødvendigheden af isolation bliver bekræftet ved en PCR-test, mens modellen ikke tager højde for effekten af det eksisterende smitteopsporingsprogram. Med tallene fra He et al betyder det at ca. 22% de sekundære tilfælde forhindres med den nuværende strategi. Tallene i figuren nedenfor viser hvilken andel af de 78% tilbageværende sekundære tilfælde der kan fjernes ved gentagne antigen tests. Med en 50% sensitiv test hver 3 dag fjernes for eksempel 36% de ikke-allerede standsede sekundære tilfælde -- svarende til ca. 28% af alle sekundære tilfælde.



Figur 4: Model I: Resulterende reduktion i antallet af sekundære tilfælde (smittetalsskalering) som funktion af tidsinterval mellem tests og hhv. test (A) sensitivitet og (B) compliance. I panel (A) antages en compliance på 100%, mens der i panel (B) antages en sensitivitet på 50%

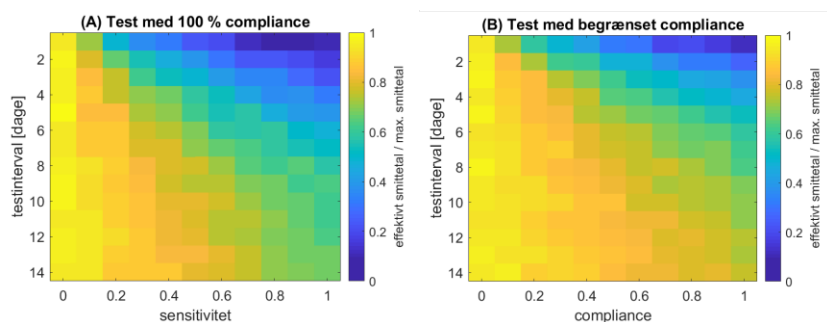
Model II: Agentbaseret simulering i well-mixed miljø.

ved Andreas Eilersen, Niels Bohr Institutet, KU

Dette er en model for spredning af smitte i et miljø, hvor alle individer interagerer med hinanden, som det ofte vil være tilfældet på skoler og arbejdspladser. I modellen antages det, at den smitsomme periode begynder på tredjedagen, og at den derefter varer seks dage i gennemsnit. Smitsomheden er, i modsætning til ovenstående model, den samme på alle dage af forløbet. Da der ikke skelnes mellem symptomatiske og asymptomatiske, antages det også implicit, at alle smittede bliver ved med at møde op, ind til de testes positivt. Dette er givetvis urealistisk for symptomatiske individer på en arbejdsplads, men vil have mindre betydning i en skole, da børn ofte har meget milde symptomer. Smitteomfanget kvantificeres ved at følge, hvor mange individer hvert individ når at smitte fra første generation (patient 0) til tredje generation.

I figuren vises det, hvor mange hver af de smittede i anden generation når at give smitten videre til i forhold til et scenario, hvor der ikke testes. Vi tager altså det målte antal sekundære smittede i 2. generation givet teststrategien og dividerer dette med det tilsvarende antal sekundære smittede på arbejdspladsen, hvis der ikke testes. Denne procentvise effekt er uafhængig af sygdommens "naturlige" smitsomhed, da den simpelthen skyldes en reduktion i kontakttid under den smitsomme periode.

Denne udregning viser, at hvis man ønsker at reducere spredningen af sygdommen, er det ikke afgørende hvor sensitiv testen er, så længe den tages hyppigt nok. Tester man to gange om ugen, kan man bruge en test med 50% sensitivitet og stadig opnå en halvering af antallet af sekundære smittetilfælde. Det ses desuden, at hvis en del af individerne ikke testes, svarer det til at benytte en test med lavere sensitivitet.



Figur 5. Model II: Smittetal i forhold til scenario uden test. (A) Sensitiviteten er variabel, compliance er 100 %. (B) Sensitiviteten fastholdes på 70 %, compliance er variabel.

RESULTATER HENOVER ALLE TRE MODELLER

Resultaterne fra de tre modeller er sammenfattet i nedenstående tabel. Selvom de tre modeller, Larremore et al. samt vores Model I og Model II, bygger på meget forskellige principper og detaljeringsgrad viser de samstemmende at systematisk, gentagen brug af antigen tests vil kunne reducere antallet af sekundære smittetilfælde på arbejdspladsen/skolen betragteligt[2]. Ved en testsensitivitet på 50% og 2 ugentlige tests opnås en reduktion i antallet af sekundære smittetilfælde på 36% (Model I) og 55% (Model II). Model I tager højde for at symptomatisk smittede isoleres ved symptomdebut (bekræftet af PCR-test) og tallene viser andel af de *tilbageværende* sekundære tilfælde der fjernes. Larremore finder desuden en større reduktion for test, der giver svar med det samme, end for en test, der giver svar dagen efter, selv hvis den sidstnævnte er mere sensitiv.

Larremore et al. finder en større reduktion i antallet af sekundære tilfælde end vores modeller. Dette skyldes primært deres antagelse om, at test-sensitivitet og smitsomhed begge afhænger direkte af virusmængden i svælget (Ct-værdierne), hvilket giver deres test 100% sensitivitet over for smitsomme individer[2]. Model I antager, at evnen til at smitte varierer gennem sygdomsforløbet, mens Model II ser bort fra den varierende smitsomhed gennem sygdomsforløbet.

Tabel 2: Oversigt over udvalgte resultater fra de tre modelstudier (Larremore et al. 2021, vores Model I og vores Model II). Outcome er reduktionen i antallet af sekundære tilfælde som følge af teststrategien, hvilket vi undersøger som funktion af testsensitivitet, compliance og fordelingen af præ-symptomatiske og asymptomatiske tilfælde.

Forfatter og kilde	Model type	Test sensitivitet	Resultater – Test hver 3. dag % reduktion			Resultater – Test hver 7. dag % reduktion		
Larremore et al., 2021	Agent-baseret. Tidsvarierende smitsomhed og virusmængde.	Virusmængde-tærskel.	100% compliance Øjeblikkeligt svar	100% compliance 1 dags svartid		100% compliance Øjeblikkeligt svar	100% compliance 1 dags svartid	
		Højsensitivitetstest (10 ³ cp/mL)	90%	70%		50%	35%	
		Lavsensitivitetstest (10 ⁵ cp/mL)	80%	60%		45%	30%	
Model I	Sandsynligheds-regning.		100 % compliance	80% compliance	60% compliance	100% compliance	80% compliance	60% compliance
		70%	50%	40%	30%	23%	18%	14%
		60%	43%	34%	26%	20%	16%	12%
Model II	Agent-baseret.	50%	36%	28%	22%	17%	14%	10%
			100% compliance	80% compliance	60% compliance	100% compliance	80% compliance	60% compliance
		70%	60%	55%	45%	40%	30%	25%
		60%	55%	45%	35%	30 %	25%	25%
		50%	55%	45%	30%	25 %	25%	20%

5. DISKUSSION

Der er endnu ingen publicerede praktiske erfaringer med gentagen brug af antigen tests i en begrænset kontekst, og få data er publiceret om, hvad der kan opnås ved hjælp af antigen tests i almindelighed, så modeller må benyttes. Modeller er ydermere nyttige i forhold til at identificere hvilke faktorer, der er særligt afgørende for strategiens effektivitet. Et enkelt eksempel på observationelle data er dog den nationale masse-antigen test i Slovakiet i oktober 2020. Her faldt prævalensen med 58% (70% justeret for den øvrige udvikling) [24]; at prævalensen hurtigt steg igen kan tilskrives en u hensigtsmæssig, storstilet genåbning efterfølgende. I Østrig er skolerne delvist genåbnet med krav om at elever to gange ugentligt skal fremvise en negativ antigen test, hvis de ønsker fysisk fremmøde[25] – med et sådant krav kan man sikre en compliance på 100%. Erfaringer herfra vil kunne inddrages i vurderingen af, hvor godt et sådant testprogram kan fungere i et virkeligt skolescenario.

Benyttes antigen tests regelmæssigt, er det yderst vigtigt, at det kommunikeres, at en negativ test ikke er ensbetydende med, at andre restriktioner (afstand, mundbind, hygiejne) kan ignoreres. Mina, Parker & Larremore[1] skriver: *“Public-awareness campaigns must also communicate that any one negative test does not necessarily imply a clean bill of health, in order to encourage continued social distancing and mask wearing”*.

I denne rapport har vi fokuseret på effekten af hyppige tests i en velafgrænset kontekst, såsom en arbejdsplads eller skoleklasse. Vi har altså kun set på, hvordan dette nedbringer mængden af smittede i en sådan kontekst. Men det er værd at bemærke, at øget identifikation af asymptomatiske smittede på skole/arbejdsplads og reduktion i antallet af sekundære tilfælde i disse kontekster også naturligt vil lede til mindsket smitte-eksport til det omgivende samfund, hvilket kun vil forbedre effekten af tiltaget. Der kan være yderligere afledede, adfærdsmæssige effekter af et sådant testprogram, se undersøgelser fra HOPE projektet [26]. Før en mulig opstart af rutinemæssige screeningsprogrammer, er det derfor vigtigt, at formålet med screeningen kommunikeres korrekt.

Larremore et al. konkluderede, at kombinationen af hyppig massetestning og hurtigt svar er en effektiv strategi for at formindske smitten[2]. De modellerede effekten af to tests med forskelligt detektionsniveau ift. virusmængde (figur 1), hvor testen med lavest detektionsniveau fanger den andel af de smittede, der har højest virusmængde. Med andre ord var sensitiviteten en direkte funktion af smitsomheden. Denne tilgang svarer til en antagelse om at afvigelse fra 100% sensitivitet udelukkende skyldes lav virusmængde, hvilke er en simplificering, der øger testens evne til at identificere de mest smittende individer i modellen.

Det er et empirisk spørgsmål, hvor stærk denne sammenhæng mellem virusmængde, smitsomhed og sensitiviteten af antigen test er. Spørgsmålet burde undersøges nærmere. De foreløbige data tyder dog på, at der er en vis sammenhæng mellem virusmængde, sensitivitet og smitsomhed. Baseret herpå ligger det korrekte resultat nok et sted mellem Larremore et al.'s lidt mere optimistiske resultater omkring brugen af antigen tests og vores mere konservative estimater.

Det er værd at bemærke, at B117 varianten har lavere median Ct-værdier end den gamle variant, dvs. antigen testen vil formentlig have en højere sensitivitet overfor denne variant end den oprindelige variant. Det vil sige, at fordelene ved at bruge antigen tests formentlig bliver stærkere i fremtiden.

Vores to modeller kom til sammenlignelige konklusioner om brug af antigen tests. Ved at indføre antigen tests fandt vi en betydelig reduktion af antallet af sekundære tilfælde på mellem 36% (Model I) og 55% (Model II) ved test hver tredje dag med 50% sensitivitet og 100% compliance. Compliance ses i vores modeller at have en proportional effekt, så kun 50% deltagelse vil formindske reduktionen til det halve. Fordelene ved øget test-hyppighed og kort svar tid ses at opveje en lavere sensitivitet, og antigen tests er således at foretrække til screeningsformål. Larremore et al.'s analyse viser, at bare 1 dags forsinkelse i svar på test reducerer effektiviteten af programmet betragteligt (Appendiks figur A1).

Sammenfattende er det en styrke, at alle tre modeller, Larremore og vores to modeller, med forskellige antagelser om test-sensitivitet (afhængig hhv. uafhængig af virusmængde) kommer frem til en enslydende konklusion: at screening med antigen test vil kunne have en betydelig begrænsende effekt på smittespredningen. Alle modeller er begrænset af manglende viden om en række parametre: a) sammenhæng mellem virusmængde, sensitivitet og smitsomhed; b) andelen af asymptomatiske individer; c) asymptomatiske vs. symptomatiske individers smitsomhed. Mere viden om disse parametre ville styrke modellernes forudsigelser.

Det næste logiske skridt er at kombinere vores resultater med SSIs store populationsmodel. Her er logikken, at de modellerede arbejdspladser/skoler har et vist bidrag til det globale effektive reproduktionstal (R_e). Vores modeller informerer om, hvor meget dette bidrag kan reduceres ved brug af hyppige antigen tests.

Det vil være ideelt at en evt. ibrugtagning af antigen test til screeningsprogrammer kan ske på en måde, der tillader evaluering af effekten, da sådanne data endnu er fraværende. I USA er Rockefeller Foundation i samarbejde med sundhedsmyndigheder, universiteter og skoler i 6 pilotdistrikter i gang med at teste indførslen af antigen test på skoler. Der vil blive indsamlet data for at generere evidens om gennemførlighed og effektivitet af at tilføje antigen tests til skolernes eksisterende tiltag[27].

Ser vi fremad, så kommer der formentlig om kort tid nye og mindre sensitive, men let tilgængelige tests på markedet, f.eks. i form af spyttests, der kan tages hjemme. Baseret på vores modeller vil selv en test med en lavere sensitivitet give en betragtelig reduktion ved daglig brug.

Udbyttet af antigen tests vil desuden afhænge af prævalens i befolkningen:

Lav-prævalens scenario: Ved lav prævalens er særligt specificiteten vigtig. Som beskrevet tidligere kan vi i Danmark regne med en specificitet på mindst 99,8%. En mindre end perfekt

specificitet vil dog i et scenario med massetests og lav prævalens altid give anledning til en væsentlig andel falske positive testsvar. Ved en prævalens på 0,1% og hhv. sensitivitet og specificitet på 70% og 99,8% vil den positive prædiktive værdi for eksempel kun være 25,9% - de fleste positive svar vil således være falsk positive. Den negative prædiktive værdi er derimod meget høj (99,97%). I et sådant scenario med lav prævalens kan en opfølgende PCR-test være et nyttigt redskab til at bekræfte positive svar.

Høj-prævalens scenario: Ved høj prævalens er sensitiviteten mere afgørende. I en lokal udbrudssituation med høj attack rate - fx 30% - får man med samme sensitivitet og specificitet en negativ prædiktiv værdi på 88,6% og en positiv prædiktiv værdi på 99,3%. Her kan PCR-tests bruges som opfølgende test for negative svar med antigen testen.

6. KONKLUSION

På trods af deres ringere diagnostiske værdi viser antigen tests sig i vores modeller at være et effektivt epidemiologisk redskab. De mest afgørende parametre er en kort svartid og stor testhyppighed. Isoleret set vurderer vi, at der er gode muligheder for at benytte antigen tests til at reducere effekten af den øgede smitterisiko som forventes ved genåbning af specifikke arbejdspladser og skoleklasser. Det er dog vigtigt at bemærke, at vi her kun har betragtet effekten på smittespredning inden for denne begrænsede kontekst og ikke har medtaget afledte effekter, såsom øget forældreaktivitet og pendling. Disse afledte effekter kan være ganske betydelige, men en præcis vurdering kræver, at vores resultater indbygges i SSIs populationsmodel.

Den gavnlige effekt af rutinemæssig screening med antigen tests er betragtelig, selv for tests med lav sensitivitet. En fremtidig test med lav sensitivitet, som er mere acceptabel at bruge og derfor kunne anvendes dagligt, kan være et effektivt epidemiologisk redskab.

Der er en række argumenter for, at antigen tests har højest sensitivitet ved test af de personer, som spiller størst rolle for smittespredningen. Hvis det er tilfældet, vil det øge effekten af gentagne antigen tests markant.

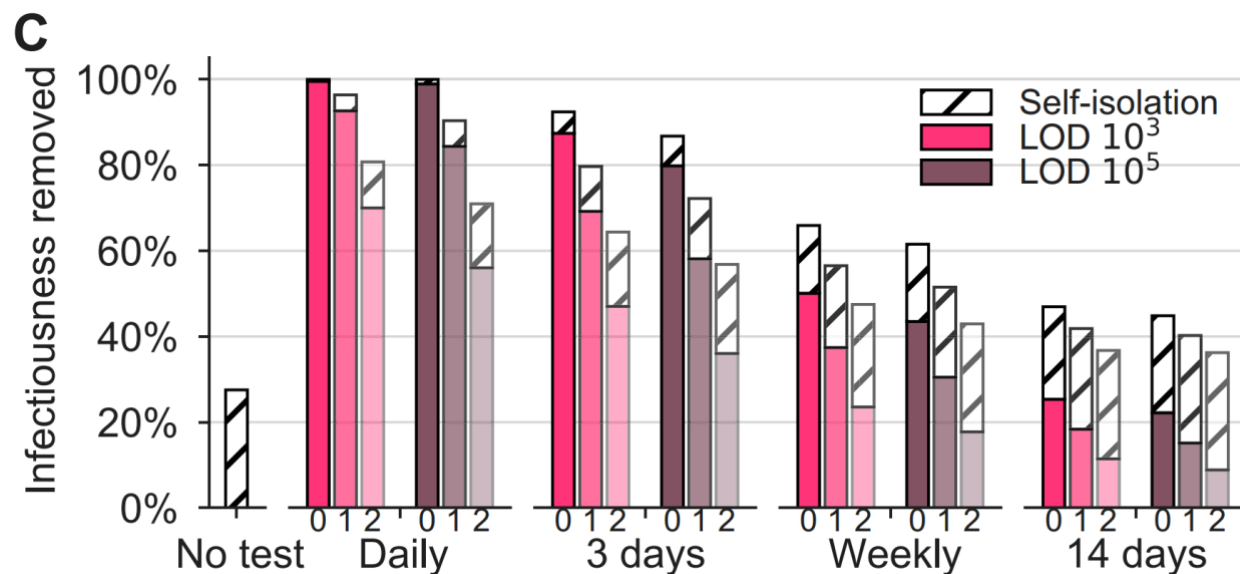
REFERENCER

1. Mina, M.J., R. Parker, and D.B. Larremore, *Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(22): p. e120.
2. Larremore, D.B., et al., *Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening*. Science Advances, 2021. **7**(1): p. eabd5393.
3. Cevik, M., et al., *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission Dynamics Should Inform Policy*. Clinical Infectious Diseases, 2020.
4. Uhm, J.-S., et al., *Patterns of viral clearance in the natural course of asymptomatic COVID-19: Comparison with symptomatic non-severe COVID-19*. International Journal of Infectious Diseases, 2020. **99**: p. 279-285.
5. Winkel, B., et al., *Screening for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic individuals using the Panbio™ COVID-19 Antigen Rapid Test (Abbott) compared to RT-qPCR*. 2020.
6. YW Lee et al.: *An observational study of SARS-CoV-2 infectivity by viral load and demographic factors and the utility lateral flow devices to prevent transmission*, modmedmicro, 2020.
7. Marks, M., et al., *Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study*. The Lancet Infectious Diseases.
8. Kawasuji, H., et al., *Transmissibility of COVID-19 depends on the viral load around onset in adult and symptomatic patients*. PLoS One, 2020. **15**(12): p. e0243597.
9. Jefferson, T., et al., *Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment - a systematic review*. Clin Infect Dis, 2020.
10. Peto, T., *COVID-19: Rapid Antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: a national systematic evaluation for mass-testing*. medRxiv, 2021: p. 2021.01.13.21249563.
11. Prince-Guerra JL, Almendares O, Nolen LD, et al. *Evaluation of Abbott BinaxNOW Rapid Antigen Test for SARS-CoV-2 Infection at Two Community-Based Testing Sites — Pima County, Arizona, November 3–17, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:100–105. .
12. Kronberg Jakobsen, K., et al., *Detection of SARS-CoV-2 infection by rapid antigen test in comparison with RT-PCR in a public setting*. medRxiv, 2021: p. 2021.01.22.21250042.
13. Krüttgen, A., et al., *Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit*. Journal of Virological Methods, 2021. **288**: p. 114024.
14. Porte, L., et al., *Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples*. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 2020. **99**: p. 328-333.
15. Abdulrahman, A., et al., *Comparison of SARS-COV-2 nasal antigen test to nasopharyngeal RT-PCR in mildly symptomatic patients*. medRxiv, 2020: p. 2020.11.10.20228973.
16. Gremmels, H., et al., *Real-life validation of the Panbio COVID-19 Antigen Rapid Test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection*. medRxiv, 2020: p. 2020.10.16.20214189.
17. Linares, M., et al., *Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms*. Journal of Clinical Virology, 2020. **133**: p. 104659.
18. https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/evaluation-of-abbots-panbio-covid-19-rapid-antigen-test-in-norway/Evaluation%20of%20Abbotts%20Panbio%20COVID-19%20rapid%20antigen%20test%20in%20Norway.pdf/_attachment/inline/b3306b98-c0e0-4e96-aa62-

- [3ca5a99f5367:10fe6f072721ece7aeeb30fb46eb3259e5a8decc/Evaluation%20of%20Ab](https://doi.org/10.1101/2021.07.27.21261111)
[bots%20Panbio%20COVID-19%20rapid%20antigen%20test%20in%20Norway.pdf](https://doi.org/10.1101/2021.07.27.21261111).
19. <https://covid19.ssi.dk/overvagningsdata/private-tests>.
 20. He, J., et al., *Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis*. J Med Virol, 2021. **93**(2): p. 820-830.
 21. Yanes-Lane, M., et al., *Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2020. **15**(11): p. e0241536.
 22. Bergstrom, T., C.T. Bergstrom, and H. Li, *Frequency and accuracy of proactive testing for COVID-19*. medRxiv, 2020: p. 2020.09.05.20188839.
 23. He, X., et al., *Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19*. Nature Medicine, 2020. **26**(5): p. 672-675.
 24. Pavelka, M., et al., *The effectiveness of population-wide, rapid antigen test based screening in reducing SARS-CoV-2 infection prevalence in Slovakia*. medRxiv, 2020: p. 2020.12.02.20240648.
 25. <https://www.dr.dk/nyheder/indland/oestrig-har-genaabnet-skoler-trods-hoeje-smittetal-eksperter-mener-vi-kan-goere-det>.
 26. *Sammenhængen mellem testresultater og danskernes smitteforebyggende adfærd*, Marie Fly Lindholt & Michael Bang Petersen, HOPE-projektet, 11. Februar 2021.
 27. <https://www.rockefellerfoundation.org/report/covid-19-antigen-testing-in-k-12-schools-early-lessons-from-six-pilot-sites/>.

Appendiks

Figur A1



Fra Larremore et al (2021)[2]. Lyserøde søjler viser andelen af smitsomhed der fjernes ved brug af tests med høj sensitivitet (PCR), mens rødbrune søjler viser den fjernede andel ved brug af tests med lav sensitivitet (antigentest). Tallene “0 1 2” langs den horisontale akse angiver ventetiden i dage (hvor lang tid der går fra prøveudtagning indtil resultatet er tilgængeligt og en eventuelt smittet person går i isolation). En vis andel af smitsomheden fjernes grundet selv-isolation ved begyndende symptomer (skraveret andel af søjle), svarende til at 35% af tilfælde resulterer i selv-isolation p.g.a. symptomer. De resterende 65% af tilfældene isoleres således kun ved positivt testresultat.

Tabel A1 Parameterværdier fra bedste studier

Parameter	Bedste estimat	Reference	Kommentar
Infektios periode (dage)	6,5 dage	Crozier et al, 2020[3]	Højest smitsomhed ligger i dagene omkring symptomdebut
Karakterisering af præsymptomatisk periode	5,2-5,8 dages inkubationstid.	He et al, 2020 [1] McAloon et al., 2020 [4]	Viral load peaker -1 til 1 dag omkring symptom debut
Dage hvor levedygtig virus kan isoleres fra svælg	2 dage før symptomdebut til 7 dage efter	Pollack and Lancaster, BMJ 2020 [5]	D.v.s. smitteperioden er maksimum 10 dage, med 20% af dagene før symptomdebut
Relativ risiko for at blive smittet af en asymptomatisk (vs symptomatisk)	0,58 (95% CI: 0,34-0,99) 0,35, (95% CI 0,10–1,27) Seropositive asymptomatic household members had 69.6% lower odds (95%CrI,33.7-88.1%) of infecting another household member compared to those reporting symptoms	Byambasuren et al., JAMMI, 2020 [6] Buitrago-Garcia et al., PLoS Med. 2020 [7] Bi et al., 2020 [8] Bemærk stor usikkerhed i begge estimater.	Præsymptomatiske er inkluderet i <i>symptomatisk</i> -gruppen (followup)

Andel af smitte i præ-symptomatisk periode	44% (95% CI 30-57%)	He et al, 2020 [1]	Højere i områder med “active case finding”
% af smittede som er asymptomatiske (aldrig får symptomer)	17% 20% 31% 22-36%	Byambasuren et al., JAMMI, 2020 [6] Buitrago-Garcia et al., PLoS Med. 2020[7] Buitrago-Garcia et al., PLoS Med. 2020[7] Pollán et al., The Lancet 2020[9]	Meta-analyse, 13 studier med low risk of bias, PCR Meta-analyse (79 studier - selektionsbias?), PCR Meta-analyse: 7 screenings studier med follow-up, PCR Spansk serologistudie med 61.075 deltagere og 75% deltagelsesrate
% af populationen som reagerer hensigtsmæssigt på symptomer og positiv test	50% 85%	HOPE-projektet[10] Efter symptomdebut, udsat for smitte Efter positiv test	Survey data

Tabel A2 viser resultater af en lang række kliniske studier af antigen tests holdt op mod PCR (evt. suppleret med dyrkning)

Tid og sted	Ekstra info	Specifikationer	N	Prævalens	Sensitivitet	Specificitet
Valencia, Spanien[11] September-oktober 2020	SARS-CoV-2 kunne ikke dyrkes ved PCR+/RAD- (n=11) 3/3 prøver med PCR+/RAD+ blev dyrket succesfuldt.	Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device	412	10,4%	79,6% (67,0-88,8%)	100% (98,7-100%)
Massachusetts, USA [12] Oktober-december 2020	TOTAL	Abbott BinaxNOW	1613	11,6%	CT≤25: 99,3% CT≤30 95,8% CT≤35: 81,2%	99,5%
Massachusetts, USA Oktober-december 2020	Voksne, symptomvarighed ≤7 dage	Abbott BinaxNOW	406	--	96,5% (90,0-99,3%)	100% (98,6-100%)
Massachusetts, USA Oktober-december 2020	Voksne, asymptomatiske	Abbott BinaxNOW	974	--	70,2% (56,6-81,6%)	99,6% (98,9-99,9%)
Massachusetts, USA Oktober-december 2020	Børn, symptomvarighed ≤7 dage	Abbott BinaxNOW	66	--	77,8% (52,4-93,6%)	100% (92,0-100,0%)
Massachusetts, USA	Børn, asymptomatiske	Abbott BinaxNOW	167	--	63,6% (30,8-89,1%)	99,4% (96,5-100,0%)

Oslo, Norge.[13] Oktober-november 2020	Sensitivitet kun 55,3% hos asymptomatiske. Sensitiviteten findes positivt korreleret med viral load.	Abbott's PanbioTM COVID-19 Ag Rapid Test Device (Panbio RAT).	3991	6,3%	74,4% (69-79%)	99,9% (99,7-99,9%)
Oslo, Norge. Oktober	CT-inddelt	Abbott's PanbioTM COVID-19 Ag Rapid Test Device (Panbio RAT).	204	100%	CT<30: 83,8% (78-88%)	--
Norge, udbrud fra hele landet.[13] Oktober-november 2020		Abbott's PanbioTM COVID-19 Ag Rapid Test Device (Panbio RAT). Podning fra næsesvælget.	866	6,9%	70% (57-81%)	100% (99,5-100%)
Arizona, USA, november 2020[14]	TOTAL	Abbott BinaxNOW COVID-19 Ag Card	3149	9,5%	52,5% (46,7-58,3%)	99,9% (99,7-100,0%)
Arizona, USA, november 2020	Symptomatiske	Abbott BinaxNOW COVID-19 Ag Card	827	21,3%	64,2% (56,7-71,3%)	100,0% (99,4-100,0%)
Arizona, USA, november 2020	Asymptomatiske	Abbott BinaxNOW COVID-19 Ag Card	2592	4,7%	35,8% (27,3-44,9%)	99,8% (99,6-100%)
Arizona, USA, november 2020	Symptomatiske og dyrkningspositive I alt kunne 35% af alle positive prøver dyrkes	Abbott BinaxNOW COVID-19 Ag Card	--	100%	92,6%	--
Arizona, USA, november 2020	Asymptomatiske og dyrkningspositive I alt kunne 35% af alle positive prøver dyrkes	Abbott BinaxNOW COVID-19 Ag Card	--	100%	78,6%	--

Wisconsin, USA, sept-okt, 2020[15]	Asymptomatiske Bonus: Lavere andel dyrkningspositive samt højere CT-værdi ved falsk negative rapid testsvar	Sofia SARS Antigen Fluorescent Immunoassay	871	2,0%	41,2% (18,4%-67,1%)	98,4% (97,3-99,1%)
Wisconsin, USA, sept-okt, 2020	Symptomatiske	Sofia SARS Antigen Fluorescent Immunoassay	227	17,6%	80,0% (64,4-90,9%)	98,9% (96,2-99,9%)
København, december 2020 [16]	Voksne, off. Testcenter Højere CT-værdier ved falsk negative RAD-svar.	STANDARD Q COVID-19 Ag test (SD BIOSENSOR)	4811 (OBS: kun 4697 deltagere – skyldes gentagne tests)	4,6%	69,7%	99,5%
København, december 2020	Symptomatiske	STANDARD Q COVID-19 Ag test (SD BIOSENSOR)	705 (ikke alle svarede på symptomschema)	--	78,8%	98,9%
København, december 2020	Asymptomatiske	STANDARD Q COVID-19 Ag test (SD BIOSENSOR)	3008 (ikke alle svarede på symptomschema)	--	49,2%	99,6%
København, december 2020	CT _≤ 30	STANDARD Q COVID-19 Ag test (SD BIOSENSOR)		100%	81,1%	--
Bangkok, Thailand, marts til maj 2020[17]		STANDARD Q COVID-19 Ag test (SD BIOSENSOR)	454	13,2%	98,3% (91,1-100%)	98,7% (97,1-99,6%)
Aachen, Tyskland. Dato ej oplyst.[18]		SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test (Roche)	150	50%	70,7% (59,0-80,6%)	96,0% (88,9-99,2%)

Aachen, Tyskland. Dato ej oplyst.	Inddelt efter CT-værdier.	SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test (Roche)	75	100%	CT<25: 100% 25≤CT<30: 95% 30≤CT<35 44,8% CT≥35 22,2%	--
Madrid, Spanien, september 2020[19]	Median CT-værdi på 23. 72,1% symptomatiske.	Panbio™ COVID-19 AG Rapid Test Device	255	23,5%	73,3% (62,2- 83,8%)	100% (98,1-100%)

Madrid, Spanien, september 2020	<p>Inddelt efter CT-værdier</p> <p>Andel af symptomatiske patienter med debut indenfor seneste 7 dage i respektive grupper:</p> <p>CT<25: 76,5%</p> <p>25≤CT<30: 1,0%</p> <p>30≤CT<35 10%</p> <p>35≤CT<40 14%</p>	Panbio™ COVID-19 AG Rapid Test Device		100%	<p>CT<25: 97,1%</p> <p>25≤CT<30: 77,8%</p> <p>30≤CT<35 30%</p> <p>35≤CT<40 14%</p>	--
Santiago, Chile. Online juni 2020 [20]	<p>Median CT-værdi: 17,7</p> <p>Middelværdi: 20</p> <p>IQR: 14,2-25,1</p> <p>Mediantid fra symptomdebut: 2 dage</p>	The fluorescence immunochromatographic SARS-CoV-2 antigen test (Bioeasy Biotechnology Co., Shenzhen, China)	127	64,6%	93,9% (86,5- 97,4%)	100% (92,1-100%)
Santiago, Chile. Online juni 2020	CT-opdelt sensitivitet:	The fluorescence immunochromatographic SARS-CoV-2 antigen test (Bioeasy Biotechnology Co., Shenzhen, China)		100%	<p>CT>25,1: 72,2% (49,1- 87,5%)</p> <p>CT<25,1: 100% (89,8-100%)</p>	

Holland, oktober- november 2020[21]	13 fodboldklubber med systematisk, gentagen screening. Sensitivitet og specificitet varierer alt efter tolkning af ”inconclusive” svar. De fleste falske negative tests fandtes hos personer med sen eller overstået infektion.	PanbioTM COVID-19 Ag rapid, Abbott	824	Kumuleret incidensproportion: 6,3%	61,76% (49,2-73,3%) 69,12% (56,7-79,8%)	100% (99,8%-100%) 99,53% (99,2-99,8%)
Holland, oktober- november 2020	Sensitivitet til detektion af præsymptomatiske COVID-19-tilfælde.	PanbioTM COVID-19 Ag rapid, Abbott		100%	81,82% (67,3-91,8%) 90,91% (78,3-97,5%)	--
Genève, Schweiz, oktober, 2020 [22]	Mildt symptomatiske (størstedelen). Desuden asymptomatiske nære kontakter til smittede samt asymptomatiske sundhedsprofessionelle.	PanbioTM Covid-19 Ag Rapid Test (Abbott)	535	23,2%	85,48% (78,03-91,16%)	100% (99,11-100,0%)

Genève, Schweiz, oktober, 2020	Som ovenfor. Inddelt efter CT-værdier.	PanbioTM Covid-19 Ag Rapid Test (Abbott)		100%	34<CT≤48: 0% 30<CT≤34: 38% 26<CT≤30: 64% 22<CT≤26: 90% 18<CT≤22: 100% 14<CT≤18: 90%	--
Genève, Schweiz, oktober, 2020	Mildt symptomatiske (størstedelen). Desuden asymptomatiske nære kontakter til smittede samt asymptomatiske sundhedsprofessionelle.	Standard Q COVID-19 Rapid Antigen Test (SD Biosensor/Roche)	529	36,1%	89,0% (83,69- 93,06%)	99,70% (98,36-99,99%)

Genève, Schweiz, oktober, 2020	Som ovenfor. Inddelt efter CT-værdier.	Standard Q COVID-19 Rapid Antigen Test (SD Biosensor/Roche)		100%	34<CT≤48: 17% 30<CT≤34: 45% 26<CT≤30: 84% 22<CT≤26: 90% 18<CT≤22: 98% 14<CT≤18: 100%	-
Utrecht, Holland, september- oktober 2020 [23]	97,3% symptomatiske	Abbott PanbioTM COVID-19 Ag rapid test	1367	10,2%	72,6% (64,5- 79,9%)	100% (99,7-100%)
Utrecht, Holland, september- oktober 2020	CT-inddelt	Abbott PanbioTM COVID-19 Ag rapid test		100%	CT<32: 95,2% (89,3- 98,5%)	--
Aruba, september- oktober 2020[23]	Formentlig symptomatiske?	Abbott PanbioTM COVID-19 Ag rapid test	208	30,3%	81,0% (69,0- 89,8%)	100% (97,5-100%)

Aruba, september- oktober 2020	CT-inddelt			100%	CT<32: 98,0% (89,3- 98,5%)	--
Bahrain, uploadet november 2020 [24]	Median CT: 22	Abbott panbio COVID 19 antigen rapid test	4183	17,5%	82,1% (79,2- 84,8%)	99,1% (98,8-99,4%)
Bahrain, uploadet november 2020	CT-inddelt	Abbott panbio COVID 19 antigen rapid test		100%	CT<30: 84,5% CT≤24: 87,9%	--

Supplerende til Tabel A2 kan det nævnes, at en nedre grænse for den gennemsnitlige specificitet af danske antigen tests ved rutinepraksis kan findes ved at se på data fra private aktører[25] fra perioder med lav prævalens af COVID-19. Antages så en prævalens på 0%, må alle positive svar være falske positive, hvorved den dårligst mulige specificitet kan estimeres. Den ser ud til at være mindst 99,8%. Anvendes data fra 5. februar med 35 positive ud af 22.985 testede (0,15%), fås en nedre grænse for specificiteten på 99,85% (99,79-99,89%).

Referencer

1. He, X., et al., *Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19*. Nature Medicine, 2020. **26**(5): p. 672-675.
2. Larremore, D.B., et al., *Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening*. Science Advances, 2021. **7**(1): p. eabd5393.
3. Crozier, A., et al., *Put to the test: use of rapid testing technologies for covid-19*. BMJ, 2021. **372**: p. n208.
4. McAloon, C., et al., *Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research*. BMJ Open, 2020. **10**(8): p. e039652.
5. Pollock, A.M. and J. Lancaster, *Asymptomatic transmission of covid-19*. BMJ, 2020. **371**: p. m4851.
6. Byambasuren, O., et al. *Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis*. 2020. DOI: 10.3138/jammi-2020-0030.
7. Buitrago-Garcia, D., et al., *Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis*. PLoS Med, 2020. **17**(9): p. e1003346.
8. Bi, Q., et al., *Household Transmission of SARS-CoV-2: Insights from a Population-based Serological Survey*. medRxiv, 2021: p. 2020.11.04.20225573.
9. Pollán, M., et al., *Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study*. The Lancet, 2020. **396**(10250): p. 535-544.
10. <https://www.carlsbergfondet.dk/da/Nyheder/Nyt-fra-fondet/Nyheder/Kun-godt-halvdelen-af-danskerne-selvisolerer-sig-efter-retningslinjerne>.
11. Albert, E., et al., *Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres*. Clinical Microbiology and Infection.
12. Pollock et al., *Performance and Implementation Evaluation of the Abbott BinaxNOW Rapid Antigen Test in a High-throughput Drive-through Community Testing Site in Massachusetts*.
13. https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/evaluation-of-abbots-panbio-covid-19-rapid-antigen-test-in-norway/Evaluation%20of%20Abbotts%20Panbio%20COVID-19%20rapid%20antigen%20test%20in%20Norway.pdf/_attachment/inline/b3306b98-c0e0-4e96-aa62-3ca5a99f5367:10fe6f072721ece7aeeb30fb46eb3259e5a8decc/Evaluation%20of%20Abbotts%20Panbio%20COVID-19%20rapid%20antigen%20test%20in%20Norway.pdf.
14. Prince-Guerra JL, Almendares O, Nolen LD, et al. *Evaluation of Abbott BinaxNOW Rapid Antigen Test for SARS-CoV-2 Infection at Two Community-Based Testing Sites — Pima County, Arizona, November 3–17, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:100–105. .

15. Pray IW, Ford L, Cole D, et al. *Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses — Wisconsin, September–October 2020*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;69:1642–1647.
16. Kronberg Jakobsen, K., et al., *Detection of SARS-CoV-2 infection by rapid antigen test in comparison with RT-PCR in a public setting*. medRxiv, 2021: p. 2021.01.22.21250042.
17. Chaimayo, C., et al., *Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand*. *Virology Journal*, 2020. **17**(1): p. 177.
18. Krüttgen, A., et al., *Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit*. *Journal of Virological Methods*, 2021. **288**: p. 114024.
19. Linares, M., et al., *Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms*. *Journal of Clinical Virology*, 2020. **133**: p. 104659.
20. Porte, L., et al., *Evaluation of a novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples*. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2020. **99**: p. 328-333.
21. Winkel, B., et al., *Screening for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic individuals using the Panbio™ COVID-19 Antigen Rapid Test (Abbott) compared to RT-qPCR*. 2020.
22. https://www.huq.ch/sites/interhuq/files/structures/laboratoire_de_virologie/documents/Centre_maladies_virales_infectieuses/ofsp_rdt_report_qcevd_27.10.2020.pdf.
23. Gremmels, H., et al., *Real-life validation of the Panbio COVID-19 Antigen Rapid Test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection*. medRxiv, 2020: p. 2020.10.16.20214189.
24. Abdulrahman, A., et al., *Comparison of SARS-COV-2 nasal antigen test to nasopharyngeal RT-PCR in mildly symptomatic patients*. medRxiv, 2020: p. 2020.11.10.20228973.
25. <https://covid19.ssi.dk/overvagningsdata/private-tests>.